

J Zimmerman

Bochum 1981.

Medizinische Universitätsklinik und Poliklinik der
Berufsgenossenschaftlichen Krankenanstalten

"Bergmannsheil Bochum"

Chefarzt: Professor Dr. W.T. Ulmer

UNTERSUCHUNGEN ZUR LOKALISATION BRONCHODILATATORISCHER
WIRKUNGEN IM BRONCHIALSYSTEM

I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N

ZUR

Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Fakultät für Praktische Medizin
an der Ruhr-Universität Bochum

vorgelegt von

Irene Zimmermann

Bochum

1980

Handwritten text at the top of the page, likely a title or header.

Handwritten text line below the title.

Handwritten text line.

Handwritten text line.

Handwritten text line.

Handwritten text line.

Handwritten text line.

Handwritten text line.

Handwritten text line.

Handwritten text line.

Handwritten text line.



Handwritten text line.

Handwritten text line.

Handwritten text line.

Handwritten text line.

INHALTSVERZEICHNIS

A. Einleitung und Präsentation

B. Methodik

1. Versuchsaufbau und ihre Kontrollen
2. Allergien und Immunsysteme
3. Pharmakologie

- a) Allergien, Anamnese, Hauttest (A, B, C)
- b) Immunologische Untersuchungen
- c) Pharmakologie (Drogen)

C. Wirkung von Antikörpern und Antigenen

- a) Wirkung von Antikörpern (A, B, C) auf Antigen
- b) Wirkung von Antikörpern (A, B, C) auf Antigen
- c) Wirkung von Antikörpern (A, B, C) auf Antigen
- d) Wirkung von Antikörpern (A, B, C) auf Antigen
- e) Wirkung von Antikörpern (A, B, C) auf Antigen
- f) Wirkung von Antikörpern (A, B, C) auf Antigen
- g) Wirkung von Antikörpern (A, B, C) auf Antigen
- h) Wirkung von Antikörpern (A, B, C) auf Antigen
- i) Wirkung von Antikörpern (A, B, C) auf Antigen
- j) Wirkung von Antikörpern (A, B, C) auf Antigen
- k) Wirkung von Antikörpern (A, B, C) auf Antigen
- l) Wirkung von Antikörpern (A, B, C) auf Antigen
- m) Wirkung von Antikörpern (A, B, C) auf Antigen
- n) Wirkung von Antikörpern (A, B, C) auf Antigen
- o) Wirkung von Antikörpern (A, B, C) auf Antigen
- p) Wirkung von Antikörpern (A, B, C) auf Antigen
- q) Wirkung von Antikörpern (A, B, C) auf Antigen
- r) Wirkung von Antikörpern (A, B, C) auf Antigen
- s) Wirkung von Antikörpern (A, B, C) auf Antigen
- t) Wirkung von Antikörpern (A, B, C) auf Antigen
- u) Wirkung von Antikörpern (A, B, C) auf Antigen
- v) Wirkung von Antikörpern (A, B, C) auf Antigen
- w) Wirkung von Antikörpern (A, B, C) auf Antigen
- x) Wirkung von Antikörpern (A, B, C) auf Antigen
- y) Wirkung von Antikörpern (A, B, C) auf Antigen
- z) Wirkung von Antikörpern (A, B, C) auf Antigen

Dekan: Professor Dr.med. H. Viefhues
Referent: Professor Dr.med. W.T. Ulmer
Koreferent: Professor Dr.med. W. Hartung

Tag der mündlichen Prüfung: 3. 11. 1981

D. Versuchsanordnung und ihre Kontrolle

INHALTSVERZEICHNIS

<u>A Einleitung und Fragestellung</u>	S. 1
<u>B Methodik</u>	S. 4
1. Versuchstiere und ihre Vorbereitung	S. 4
2. Allergen und bronchodilatatorisches Pharmakon	S. 5
a) Allergen, Ascaris suum Extrakt (A.E.)	S. 5
b) Bronchodilatatorisches Pharmakon: Fenoterol (Berotec ^(R))	S. 5
3. Einteilung der Gruppen und Versuchsablauf	S. 7
a) Wirkung von A.E.-Inhalation auf die oberen und unteren Atemwege	S. 7
b) Wirkung von Fenoterol-Verabreichung an die oberen Atemwege auf die durch Anti- gen erzeugte Bronchokonstriktion	S. 7
c) Wirkung von Fenoterol-Verabreichung an die unteren Atemwege auf die durch Anti- gen erzeugte Bronchokonstriktion	S. 8
d) Einfluß intravenöser Fenoterolgaben auf die antigeninduzierte Bronchokonstriktion	S. 8
4. Meßwerte	S. 9
5. Versuchsanordnung und ihre Kontrolle	S. 10

a) Aerosolzufuhr zur getrennten Exposition der oberen und un- teren Atemwege der Tiere	S. 10
b) Generelle Aerosolzufuhr zur ge- samten Exposition des Mundes, Rachens und Tracheobronchial- baums der Tiere	S. 13
<u>C Ergebnisse</u>	S. 14
a) Wirkung von Fenoterol bei getrenn- ter Applikation der oberen und un- teren Atemwege auf die antigenindu- zierte Bronchokonstriktion	S. 14
b) Wirkung von intravenöser Verabreichung von Fenoterol auf die antigeninduzierte Bronchokonstriktion	S. 21
<u>D Diskussion</u>	S. 25
1. Nervus vagus und Bronchokonstriktion	S. 25
2. Wirkung von Fenoterol (Aerosol und in- travenöse Verabreichung) auf die antigen- induzierte Bronchokonstriktion	S. 27
<u>E Zusammenfassung</u>	S. 32
 <u>Literatur</u>	
<u>Lebenslauf</u>	

Untersuchungen zur Lokalisation bronchodilatatorischer Wirkungen im Bronchialsystem

A Einleitung und Fragestellung:

Atemwegsobstruktionen - Reflexbronchokonstriktion - Lokalisation der Wirkung von β_2 -Sympathikomimetika

Aus pathophysiologischer Sicht erweist sich das Asthma bronchiale als eine sich wiederholende mit Hypersekretion und Oedembildung der Mucosa einhergehende Verengung des Bronchiallumens durch Kontraktion der Bronchialmuskulatur. Die Definition auf dem Boden ätiologischer Faktoren ist dagegen als schwierig zu bezeichnen (HERXHEIMER, 1975). Deswegen wird aus praktischen und klinischen Gründen zwischen allergischem (extrinsic) und nichtallergischem (intrinsic) Asthma bronchiale unterschieden (BERG et al., 1971). Die Erfolge in der Therapie des allergischen Asthma bronchiale sind heute immer noch unbefriedigend. Eine Behandlung ist um so wirkungsvoller, je mehr sie die Pathogenese berücksichtigt (BERG et al., 1971; LICHTENSTEIN et al., 1973; AAS und Johansson, 1971; LEIFER und WITTIG, 1975). Prüfungen in vivo von Pharmaka bei Patienten mit allergischem Asthma bronchiale sind aufgrund mangelhafter Steuerbarkeit inhalativ provozierter allergischer Reaktionen am Bronchialsystem mit einem Risiko für den Patienten verbunden.

Als ein für diese Zwecke brauchbares Modell hat sich die antigeninduzierte Bronchokonstriktion bei Tieren (Affen und Hunden) durch *Ascaris suum* Extrakt-Aerosol (A.E.) erwiesen (WEISZER et al., 1968; GOLD et al., 1972a; ZIMMERMANN et al., 1976a; KESSLER und GOLD, 1973a). Hunde verschiedener Herkunft und Rasse weisen sehr häufig eine Überempfindlichkeit gegenüber *Ascaris suum* Extrakt auf (BOOTH et al., 1970). Eine solche spontan auftretende Atopie ist zum Nachweis antianaphylaktischer Substanzwirkung als Versuchsmodell sehr geeignet, da anaphylaktische Reaktionen sowohl beim Menschen als auch beim Hund durch den gleichen Antikörper des für die Allergene verantwortlichen Immunglobulins E ausgelöst werden (STANWORTH, 1973). In seinem klinischen Bild gleicht dieser Bronchospasmus weitgehend einem antigeninduzierten Asthma-Anfall des Menschen (ZIMMERMANN und ULMER, 1977a).

Bei der obstruktiven Atemwegserkrankung spielt der Tonus der Bronchialmuskulatur eine wichtige Rolle. Mehrere Untersuchungen weisen darauf hin, daß das parasympathische Nervensystem eine dominierende Rolle beim Kontraktions/Relaxations-Zyklus der Bronchialmuskulatur spielt (VASTAG et al., 1976; NADEL und WIDDICOMBE, 1962; ULMER und ISLAM 1974; WIDDICOMBE, 1961, 1964; WIDDICOMBE et al., 1962). Verschiedene Reize können einen akuten Bronchospasmus durch Stimulierung sensorischer Rezeptoren eines cholinergischen Reflexmechanismus erzeugen (ISLAM und ULMER, 1973; NADEL 1965; DEKOCK et al., 1966; SIMONSSON et al., 1967; MILLS et al., 1969). Ein ähnlicher Mechanismus ist für die antigeninduzierte Atemwegsobstruktion anzunehmen (GOLD et al., 1972b; ZIMMERMANN et al., 1976a, 1976b, 1979e, ISLAM et al., 1975). Der Einfluß des Nervus vagus auf die antigeninduzierte Bronchokonstriktion ist im experimentellen

Asthma-Modell sicher nachgewiesen. Die Fasern des Nervus vagus, welche zur Lunge ziehen, setzen sich zweifellos auch aus Bahnen zusammen, welche der Sensibilität der Bronchialschleimhaut dienen. Die zentripetalen Lungen-äste des Vagus sollen auch sensible Fasern führen, deren Reizung zu einer Innervationshemmung im Atemzentrum führt. Der Vagus enthält auch zentrifugale Bahnen. Bei Reizung dieser Fasern kontrahiert sich die glatte Bronchialmuskulatur (MÜLLER, 1911). Die Vorstellung, daß die durch Allergene als auch durch Histamin, Serotonin und Prostaglandin F_2 -alpha auslösbare Bronchokonstriktion vorwiegend über die Reizung sensorischer Rezeptoren im Bronchialbaum hervorgerufen wird, deren zentripetale und zentrifugale Wege über den Nervus vagus laufen, wird durch mehrere Untersuchungen im Tierexperiment unterstützt (ZIMMERMANN et al., 1976a, ISLAM et al., 1975; ULMER und ISLAM, 1974; ZIMMERMANN und ULMER, 1977a).

Zwei Gruppen von Rezeptoren werden als bronchopulmonale Rezeptoren bezeichnet:

1. die "pulmonary stretch-Rezeptoren", welche durch Expansion der Lunge stimuliert werden (der sogenannte HERING-BREUER-Reflex) (WIDDICOMBE, 1964; FILLINZ und WIDDICOMBE, 1972; ULMER und ISLAM, 1974; ZIMMERMANN und ULMER, 1977a). Die für diesen Reflex verantwortlichen Rezeptoren sind relativ unsensibel auf chemisch und pharmakologische Reize sowie auch auf pathologische Änderungen der Lunge.
2. Die Rezeptoren, die als diejenigen für die stärkste Reflexaktivität zu bezeichnen sind, werden unterteilt in:

- a) Lung irritant receptors, die sich im und unter dem Epithel der Luftwege befinden und aus einem myelinisierten vagalen Nervenast mit geringem Durchmesser bestehen sollen (MILLS et al., 1969).
- b) Die J-Rezeptoren, die sich in der Alveolarwand befinden und nicht myelinisierte vagale afferente Fasern haben sollen (PAINTAL, 1970).

Das Ziel der nachfolgend beschriebenen Untersuchungen war es, den Wirkungsort eines β_2 -Sympathikomimetikums (Fenoterol) (Berotec^(R)), der Fa. Boehringer, Ingelheim) bei der antigeninduzierten Bronchokonstriktion zu bestimmen. Als Modell diente die im Tierversuch (Hunde) durch *Ascaris suum* Extrakt erzeugte bronchiale Obstruktion. Bei getrennter Allergen-Exposition der oberen und unteren Atemwege wurde der Wirkungsmechanismus des genannten Pharmakons geprüft.

B Methodik

1. Versuchstiere und ihre Vorbereitung

Die Studie wurde an 60 Boxer-Hunden, beiderlei Geschlechts, (20 - 30 kg Körpergewicht (KGW), ausgeführt. Die Hunde erhielten Combelen (N-(3'-Dimethylamino-propyl)-3-propionyl-phenothiazinphosphat) 0,5 mg/kg KGW intramuskulär als Prämedikation. 30 min hiernach wurde die Anästhesie mit Inactin (Natriumsalz der 5-Äthyl-5-(1'-methyl-propyl)-2-thio-barbitursäure) in 10%iger Lösung (20 mg/kg KGW) eingeleitet. Die Anästhesie wurde durch weitere Gaben von Inactin, wenn erforderlich, so gleichmäßig wie möglich gehalten. Gleichzeitig wurde während der gesamten Versuchszeit eine intravenöse Tropfinfusion mit Sterofundin verabreicht. Die Hunde atmeten spontan während der ganzen Versuchszeit. Die Seitenlage war konstant.

2. Allergen und bronchodilatatorisches Pharmakon

a) Allergen, Ascaris suum Extrakt (A.E.)

Die Ascariden wurden aus dem Schweinedarm entnommen, gewaschen und 24 h in einer Azetonlösung zur Entfettung gehalten. Die Würmer wurden anschließend kleingeschnitten und in einer 0,9%igen Kochsalzlösung homogenisiert.* Das Homogenisat wurde für 30 min bei 2000 rpm. zentrifugiert.** Der Überstand wurde zweimal mittels Ultrazentrifugation bei 15000 rpm. erneut zentrifugiert, in Ampullen aufbewahrt und bei minus 20 °C bis zur Anwendung aufgehoben.

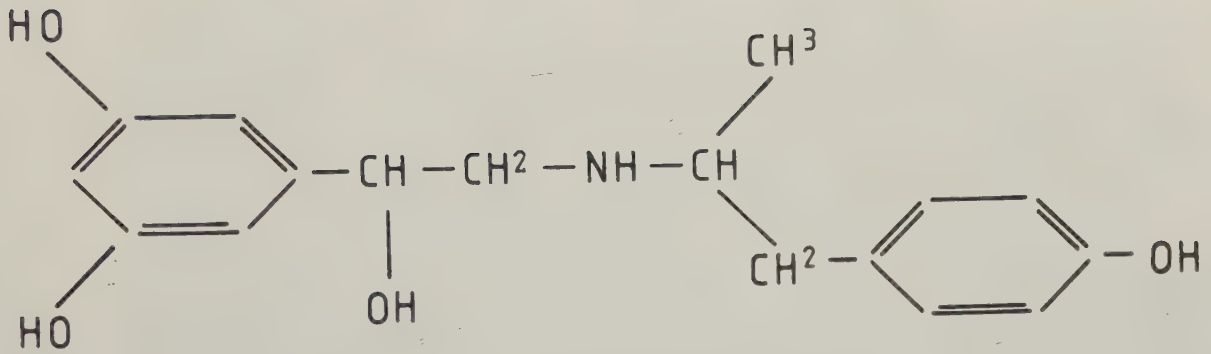
b) Bronchodilatatorisches Pharmakon: Fenoterol (Berotec^(R)):

(1-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-[[1-(4-hydroxy-benzyl)-äthyl]-aminol]-äthanol-hydrobromid) (Prüfsubstanzbezeichnung: Th 1165a) (internat. Kurzbezeichnung: INN (Fa. Boehringer, Ingelheim/Rhein)).

Fenoterol ist als ein selektives β_2 -stimulierendes Bronchospasmolytikum bekannt (Abb. 1). Seine chemische Struktur ist durch Resorcin mit einer Äthanol-amin-Gruppe gekennzeichnet, die durch eine Seitenkette am Stickstoff mit einem Phenolrest ausgezeichnet ist. Diese Struktur favorisiert eine Wirkungsverstärkung am Bronchus mit Zurückdrängung der cardialen Wirkung, so daß eine sehr hohe β_2 -Spezifität gegeben ist (HERXHEIMER, 1975; RACKEMANN, 1940; BERG et al., 1971). Das Molekül trägt 2 asymmetrische Kohlenstoffatome, wobei die Konfiguration an den beiden asymmetrischen Kohlenstoffatomen besonders günstig für die Wirkung auf die β_2 -Rezeptoren ist (LICHTENSTEIN et al., 1973).

* Dupont-Homogenisator

** Christ-Zentrifuge



FENOTEROL (CHEMISCHE FORMEL)

M 821 / 80

Abb. 1: Chemische Formel von Fenoterol.

3. Einteilung der Gruppen und Versuchsablauf

a) Wirkung von A.E.-Inhalation auf die oberen und unteren Atemwege

Acht Hunde wurden mit dem für die getrennte Aerosolgabe bestimmten Rohr intubiert und in Abständen von jeweils 90 min viermal mit A.E. exponiert. Die oberen und unteren Atemwege wurden abwechselnd beaufschlagt. Anschließend wurden die Tiere mit A.E. durch eine Mundmaske exponiert. Da wir aus früheren Untersuchungen wußten, daß ca. 90 min nach einer allergeninduzierten Atemwegsobstruktion vergehen bis wieder Ausgangswerte erreicht sind, wurde jeweils zwischen 2 Allergen-Inhalationen eine Pause von 90 min eingelegt. Da eine Allergen-Inhalation prinzipiell in der Lage ist, die von gleicher Stelle auslösbare Reaktion bei wiederholter Aerosolgabe zu verstärken (Sensibilisierung der Rezeptoren), wurde die Aerosolbelegung jeweils alternierend für den oberen und unteren Teil des Atemtraktes vorgenommen. Alternierend wurde auch mit der Belegung der entsprechenden Atemtrakt-Abschnitte mit A.E.-Aerosol oben bzw. unten begonnen.

b) Wirkung von Fenoterol-Verabreichung an die oberen Atemwege auf die durch Antigen erzeugte Bronchokonstriktion

In dieser Gruppe wurden 32 Tiere geprüft:

1. Bei 24 Hunden wurde das Allergen zuerst den oberen Atemwegen verabreicht. Die Allergenverabreichung an die unteren Atemwege erfolgte 90 min danach. Nach Fenoterolverabreichung an die oberen Atemwege wurden nach 10 min die oberen Atemwege und nach 100 min die unteren Atemwege erneut mit Allergen exponiert.

Fenoterol wurde bei der Hälfte der Tiere ($n = 12$) in einer Dosierung von 0,15 mg an den oberen Teil des Atemtraktes verabreicht. Bei den restlichen 12 Hunden wurde die 4fache Dosierung (0,6 mg) verabreicht.

2. Bei 8 Tieren wurde das Allergen zuerst den unteren Atemwegen verabreicht und die Allergenverabreichung an die oberen Atemwege erfolgte 90 min danach.

10 min nach Fenoterolverabreichung an die oberen Atemwege wurden erneut die unteren Atemwege mit Allergen exponiert. Nach 100 min erfolgte die 2. Exposition der oberen Atemwege mit Allergen. Bei der Hälfte der Tiere erfolgte eine Fenoterol-Dosierung von 0,15 mg, die restlichen Hunde erhielten 0,6 mg.

c) Wirkung von Fenoterolverabreichung an die unteren Atemwege auf die durch Antigen erzeugte Bronchokonstriktion

Zu dieser Fragestellung wurden 16 Tiere geprüft:

1. Bei 8 Hunden wurde das Allergen zuerst den oberen Atemwegen verabreicht. Die Allergenverabreichung an die unteren Atemwege erfolgte 90 min danach.

Fenoterol wurde in einer Dosierung von 0,3 mg bei 4 Tieren und von 0,6 mg bei den restlichen 4 Hunden an die unteren Atemwege verabreicht. Die Allergen-Exposition der oberen Atemwege erfolgte 10 min danach, die der unteren Atemwege 100 min später.

2. Acht Tiere wurden in umgekehrter Reihenfolge mit Allergen exponiert. Die unteren Atemwege wurden zuerst mit Aerosol belegt. Der ersten Hälfte der Tiere wurden 0,3 mg, den restlichen 4 Hunden 0,6 mg Fenoterol an die unteren Atemwege verabreicht.

Das Medikament wurde auch 10 min vor der 2. Allergen-Exposition an die unteren Atemwege gegeben.

d) Einfluß von intravenöser Fenoterolgabe auf die antigeninduzierte Bronchokonstriktion

Zwölf Tiere wurden in dieser Gruppe untersucht:

1. Bei 6 Tieren wurde Allergen zuerst den oberen Atemwegen, anschließend den unteren Atemwegen verabreicht. Zwei Hunden wurden 0,3 mg und 4 Hunden 0,16 mg Fenoterol, 10 min vor der 2. Allergen-Exposition, an die oberen Atemwege infundiert.
2. Bei den restlichen 6 Hunden wurde das Allergen zuerst den unteren Atemwegen, anschließend den oberen Atemwegen verabreicht. Fenoterol wurde bei 2 Hunden in einer Dosierung von 0,3 mg und bei 4 Hunden von 0,6 mg, 10 min vor der 2. Allergen-Exposition, an die unteren Atemwege infundiert.

4. Meßwerte

Folgende Parameter wurden während des Versuchsablaufs registriert:

1. Die Strömung wurde durch einen Pneumotachographen, Typ: A. Fleisch (Fa. Hugo Sachs Elektronik, Freiburg), registriert.
2. Das Atemzugvolumen (AZV) wurde durch elektrische Integration der registrierten Strömungsmessung erhalten.
3. Die Atemfrequenz wurde aus der registrierten Atemtiefe ausgezählt.
4. Der Oesophagusdruck wurde mit Hilfe von wassergefüllten Oesophagussonden (40 cm lang, innerer Durchmesser 2 mm) über den Statham-Transducer (Fa. Hugo Sachs Elektronik, Freiburg) aufgenommen.
5. Die arteriellen Drucke wurden über einen in die Arteria femoralis eingebundenen Kunststoffkatheter, ebenfalls über Statham-Transducer, aufgenommen.
6. Die Herzfrequenz (HF) wurde aus diesen Signalen abgelesen. Alle Signale wurden mit dem Watanabe-Multiscriptor registriert.
7. In dem aus dem Femoralis-Katheter entnommenen arteriellen Blut wurden die arteriellen Sauerstoffdrucke (P_{O_2a}), die arteriellen Kohlensäuredrucke (PCO_{2a}) sowie der pH-Wert (pHa) mit Hilfe teflonüberzogener Mikroelektroden mit dem AVL-gas-check-Gerät nach HARNONCOURT gemessen.

8. Als relatives Maß für die Strömungswiderstände in den Atemwegen dienten die per 100 ml Atemzugvolumen erforderlichen oesophagealen Druckdifferenzen ($\Delta P_{\text{oes}}/100 \text{ ml AZV}$).

Gemessen wurde also die per 100 ml AZV benötigte intraoesophageale Druckdifferenz (dynamische Elastance), die sich unter unseren Versuchsbedingungen als zuverlässiges Maß der Strömungswiderstände in den Atemwegen zeigte, wie entsprechende ganzkörperplethysmographische Vergleichsmessungen bewiesen (ZIMMERMANN und ULMER, 1980).

5. Versuchsanordnung und ihre Kontrolle

Die Provokations-Substanz (Ascaris suum-Extrakt) sowie der Bronchodilatator (Fenoterol) wurden mit Hilfe einer "Bayer-Düse", die über eine Leitung mit Preßluft versorgt und deren Druck mit Manometer gemessen und konstant gehalten wird (Luftströmung von 222 ml/s), zugeführt. Die zu aerolisierenden Substanzen werden mit einem Perfusor (Fa. Braun-Melsungen) in konstanter und einzustellender Dosierung zugeführt (0,94 ml/min). Das Aerosol wurde über Spontanatmung der Tiere inhaliert.

a) Aerosolzufuhr zur getrennten Exposition der oberen und unteren Atemwege der Tiere

Abbildung 2 zeigt den Spezialtubus im Schnitt. Er besteht aus einem in die Trachea (4) einzuführenden Rohr A von 12 mm Innendurchmesser, 2 kleineren Rohren (1,2) von je 3 mm Innendurchmesser, die in das größere Rohr A eingeführt sind und einer aufblasbaren Gummidichtung (3), die das Rohr A am unteren Ende vollständig gegen die Trachealwand (4) abdichtet. Das Rohr (1) endet oberhalb der Abdichtung in einer in der Wand von Rohr A angebrachten Öffnung, das Rohr (2) endet in gleicher Höhe, aber innerhalb des Rohres A. Beide Rohre haben also identische Abmessungen; Rohr (1) endet allerdings in einer leichten Krümmung. Sie werden wahlweise an den Aerosolerzeuger angeschlossen. Ist das Rohr (1) angeschlossen, tritt die aerosolhaltige Luft am Ende des Rohres in den Spalt zwischen

Tracheawand und Rohr A ein; sie kann von hier aus nur nach oben wandern. Damit dieser Spalt gleichmäßig ist, hat Rohr A 2 durchbohrte Distanzringe (5). Sie sind im Schnitt B vergrößert gezeichnet. Die Anzahl der Bohrungen für den Durchtritt der aerosolhaltigen Luft ist auf der linken Halbseite kleiner als auf der rechten. Dadurch soll erreicht werden, daß die auf der linken Seite austretende Aerosolluft gleichmäßig auf den Umfang des Spaltes verteilt wird. Das Aerosol kann bei dieser Anordnung nur die Bereiche von Trachea und Mundhöhle beeinflussen, die oberhalb der Austrittsöffnung bzw. Abdichtungsstelle liegen. Umgekehrt kann es beim Anschluß an das Rohr (2) nur in die Bereiche unterhalb der Abdichtungsstelle gelangen. Auf diese Weise entstehen 2 sauber getrennte Bereiche, in denen das Aerosol wirksam werden kann. In einer Kontrollmessung wurde geprüft, wie groß die im Spalt zwischen Rohr A und der Trachealwand zu erwartende Abscheidung ist. Dazu wurde die Trachea mit einem Rohr von 19 mm Durchmesser und 150 mm Länge simuliert, welches über Rohr A geschoben und am unteren Ende mit Hilfe der aufblasbaren Abdichtung (3) verschlossen wurde. Das Rohrinne wurde mit feuchtem Filterpapier ausgekleidet, um, wie in der Trachea, die Luftfeuchtigkeit nahe an den Sättigungswert heranzubringen. Im Mittel fand sich ein Konzentrationsverlust von 25%. Dieser Anteil geht somit an die Tracheal- und Außenwand von Rohr A. Wir rechneten deshalb, daß bei Anschluß von Rohr (1) $\sim$ 25% des nach oben austretenden Aerosols an der Trachealwand, Glottis oder Mundhöhle, ausgeschieden werden.

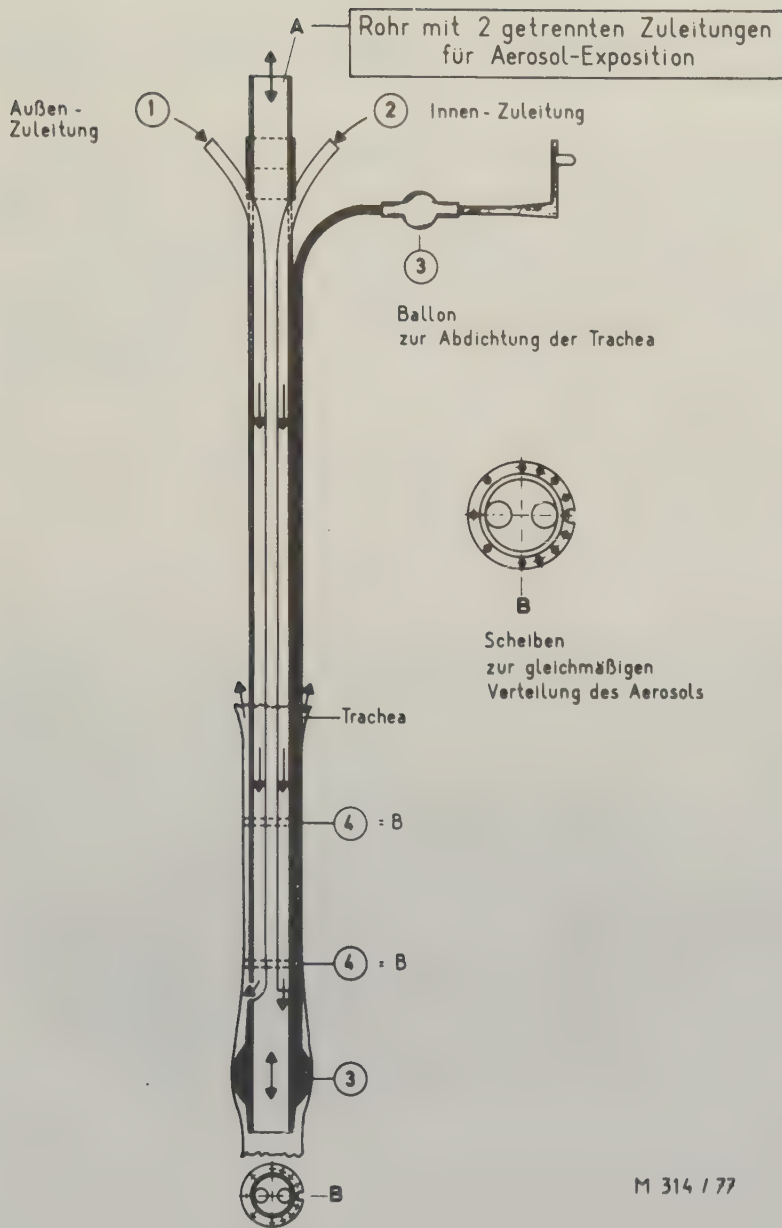


Abb. 2: Schema des Rohres zur getrennten Aerosolexposition.

- Punkt 1: Außenzuleitung zur Aerosolbelegung der oberen Atemwege
- 2: Innenzuleitung zur Aerosolbelegung der unteren Atemwege
- 3: Ballon zur Abdichtung der Trachea
- 4: Scheiben zur gleichmäßigen Verteilung des Aerosols.

- b) Generelle Aerosolzufuhr zur gesamten Exposition des Mundes, Rachens und Tracheobronchialbaums der Tiere.

Zu diesem Zweck wurde die Düse in ein Gefäß eingesetzt, daß durch ein Rohr mit dem Tier verbunden ist. Den Hunden wurde eine Plexiglasmaske aufgesetzt, die innen einen aufblasbaren Plastikbeutel enthält, zur Einschränkung des ventilierbaren Totraumes. Außerhalb wurde die Maske durch eine feste Gummidichtung am Hals der Tiere befestigt.



Abb. 3: Mundmaske zur generellen Aerosol-Exposition der Tiere.

C Ergebnisse

a) Wirkung von Fenoterol bei getrennter Applikation der oberen und unteren Atemwege auf die antigeninduzierte Bronchokonstriktion

1. Die Wirkung von getrennter Ascaris Extrakt-Inhalation auf die oberen und unteren Atemwege ist in Abbildung 4 dargestellt.

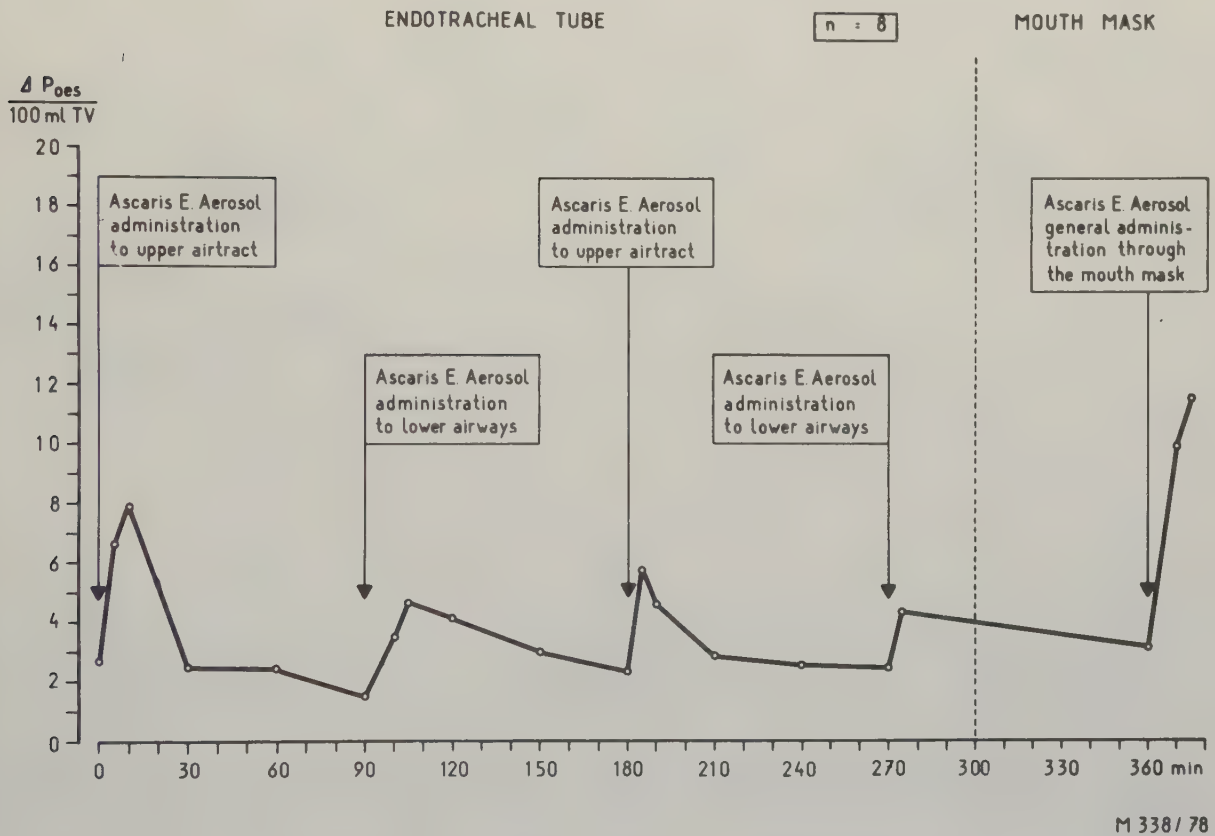


Abb. 4: Mittelwerte von $\Delta P_{oes}/100$ ml AZV bei getrennter Ascaris-Extrakt-Aerosol-Exposition der oberen und unteren Atemwege.

Die Abbildung gibt die absoluten Werte von $\Delta p_{oes}/100 \text{ ml}$ AZV als Maß für die Strömungswiderstände in den Atemwegen an. Die A.E.-Inhalation der oberen Atemwege erzeugt bei dieser Versuchsreihe im Mittel einen leicht stärkeren Anstieg der Strömungswiderstände in den Atemwegen als die A.E.-Inhalation der unteren Atemwege. Die Antigen-Exposition addiert sich in ihrer Wirkung, wenn das Aerosol durch die Mundmaske zugeführt wird. Das Verhalten der arteriellen Blutgase bei diesen Versuchen ist in Abbildung 5 dargestellt.

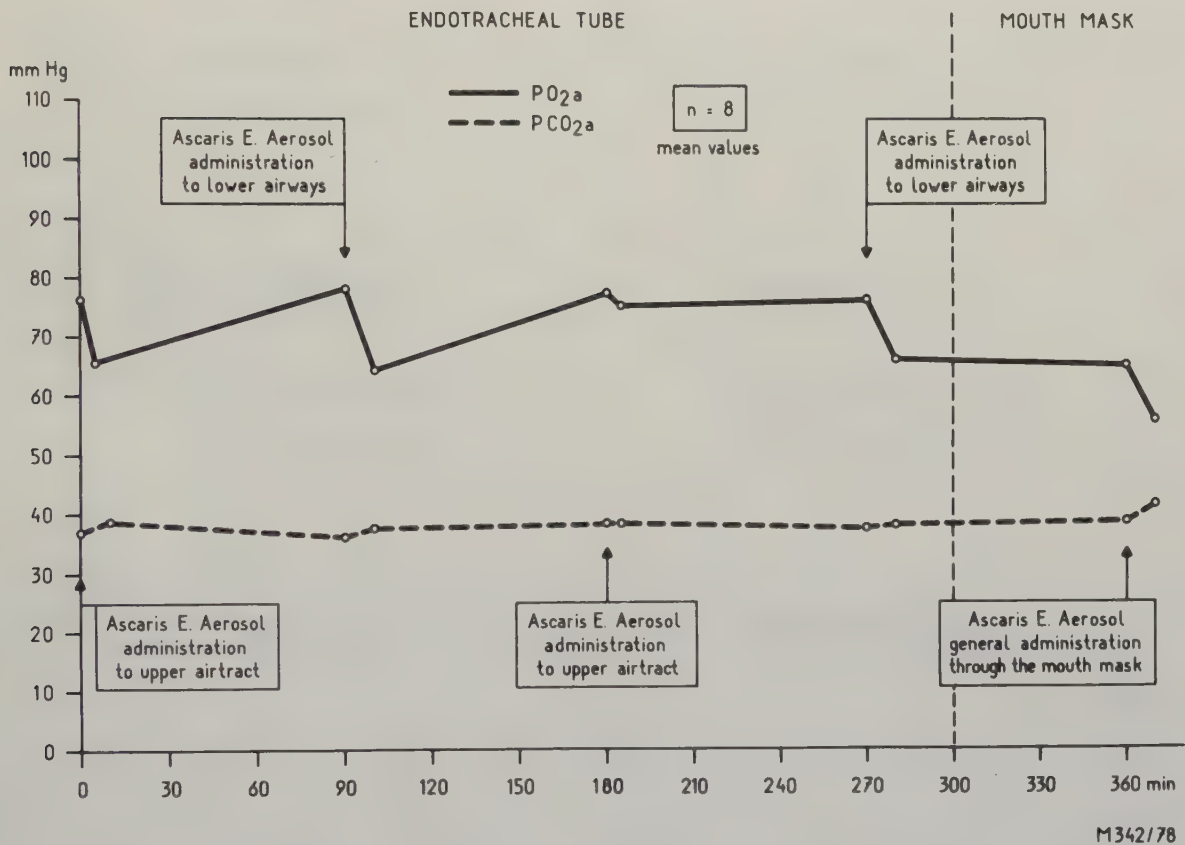


Abb. 5: Mittelwerte der arteriellen Blutgase während der gleichen Versuchsserie wie in Abbildung 4.

Nach Allergen-Inhalation kommt es immer zu einer Senkung des arteriellen PO_2a . Die Werte des PCO_2a zeigen jeweils nur ganz geringgradige Anstiege.

- Der Einfluß von Fenoterol-Aerosol-Exposition (0,15 mg und 0,6 mg) auf die oberen Atemwege ist in Abbildung 6 dargestellt.

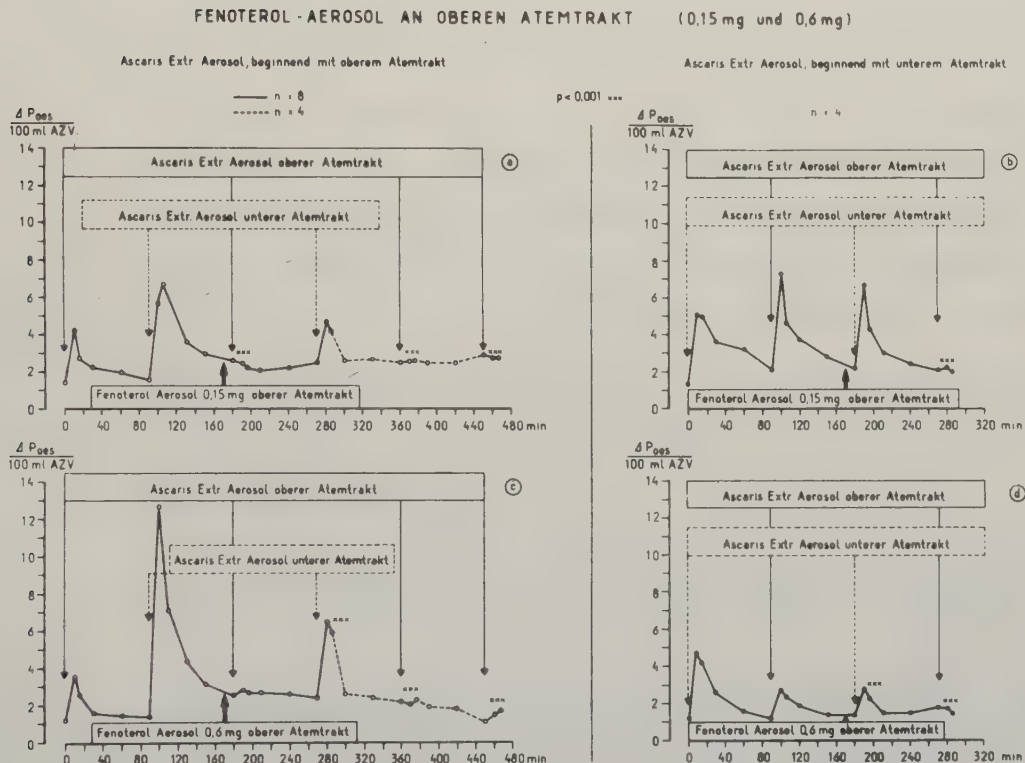


Abb. 6: Mittelwerte von $\Delta P_{oes}/100$ ml AZV während der Versuchsserie mit Fenoterol-Aerosol-Verabreichung an den oberen Atemtrakt.

Die Abbildungen 6a und 6c (links) beginnen jeweils mit der Ascaris-Aerosol-Applikation an den oberen Teil des Atemtraktes, die Abbildungen 6b und 6d (rechts) beginnen mit der Ascaris-Extrakt-Applikation an den unteren Teil des Atemtraktes.

Die Abbildungen 6a und 6b zeigen die Wirkung von Fenoterol-Aerosol in einer Dosierung von 0,15 mg, an den oberen Teil des Atemtraktes verabreicht, auf die durch Ascaris-Extrakt-Aerosol von den verschiedenen Teilen des Atemtraktes auslösbare Atemwegsobstruktion.

0,15 mg Fenoterol an den oberen Teil des Atemtraktes gegeben, d.h. aufwärts vom oberen Drittel der Trachea an die Schleimhaut deponiert, sind in der Lage, die sonst von hier auslösbare Atemwegsobstruktion über eine Zeit von 280 min praktisch vollständig zu verhindern.

Im Vergleich zum Ausgangswert ist dieser Effekt, für die Zeiten von 10, 100, 190 und 280 min nach Fenoterol, mit $p < 0,001$ signifikant.

Die vom unteren Abschnitt des Atemtraktes her auslösbare Antigenreaktion war nicht signifikant vermindert.

Die Abbildungen 6c und 6d zeigen die Wirkung von Fenoterol-Aerosol in einer Dosierung von 0,6 mg, im oberen Teil des Atemtraktes verabreicht, auf die durch Ascaris-Extrakt-Aerosol von den verschiedenen Teilen des Atemtraktes auslösbare Atemwegsobstruktion.

0,6 mg Fenoterol an den oberen Teil des Atemtraktes deponiert, zeigen, wie bei 0,15 mg, für 100, 190 und 280 min eine Verhinderung der durch Ascaris-Extrakt-Aerosol von den oberen Atemwegen sonst auslösbaren Atemwegsobstruktion.

Die Werte waren für 100, 190 und 280 min mit $p < 0,001$ statistisch zu sichern. Für die Zeit 10 min nach Fenoterol war die A.E.-Reaktion auffallend geringer als die Ausgangsreaktion, der Unterschied war jedoch statistisch nicht zu sichern (die Ausgangsreaktion war bei einem Tier extrem stark).

Die vom unteren Abschnitt des Atemtraktes her auslösbare A.E.-Reaktion zeigt nur bei dieser Dosierung des Fenoterols (0,6 mg) sowohl für 10 als auch für 100 min eine signifikant geringere Reaktion als die, die dem Ausgangswert entspricht (p jeweils $< 0,001$) (Abb. 6c und 6d, unten).

3. Die Wirkung von Fenoterol-Aerosol (0,3 und 0,6 mg) im unteren Abschnitt des Atemtraktes ist der Abbildung 7 zu entnehmen.

FENOTEROL-AEROSOL AN UNTEREN ATEMTRAKT (0,3mg and 0,6mg)

Ascaris Extr Aerosol, beginnend mit oberem Atemtrakt

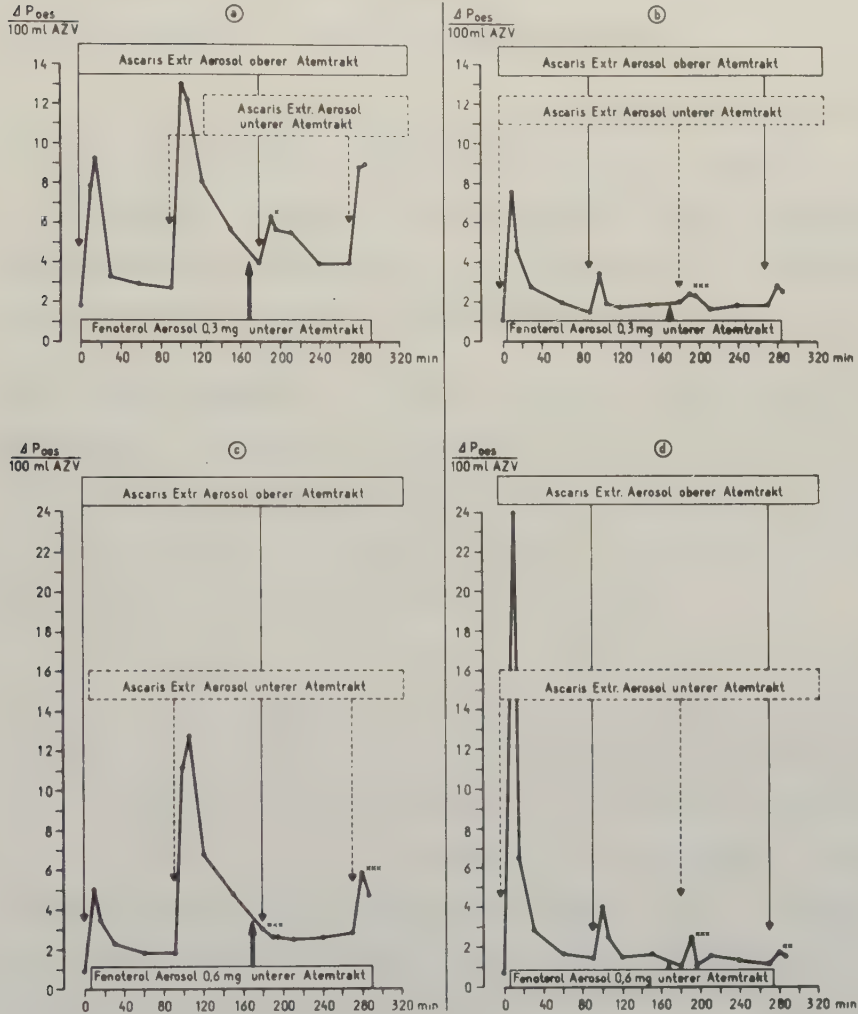
Ascaris Extr Aerosol beginnend mit unterem Atemtrakt

n : 4

p < 0,05 *

p < 0,005 **

p < 0,001 ***



M 586 / 78 a

Abb. 7: Mittelwerte von $\Delta P_{oes}/100 \text{ ml AZV}$ während der Versuchsserie mit Fenoterol-Aerosol-Verabreichung an den unteren Atemtrakt.

Die Abbildungen 7a und 7c (links) zeigen jeweils die Ergebnisse der Versuche mit dem Beginn der A.E.-Aerosol-Applikation an den oberen Teil des Atemtraktes, die Abbildungen 7b und 7d (rechts) zeigen die Ergebnisse der Versuche mit dem Beginn der A.E.-Aerosol-Applikation an den unteren Teil des Atemtraktes.

Da in Vorversuchen bei der Gabe von 0,15 mg Fenoterol-Aerosol im unteren Respirationstrakt keine statistisch zu sichernde Wirkung nachzuweisen war, beschränkten wir die Hauptversuche auf die Untersuchung mit den beiden Dosierungen von 0,3 und 0,6 mg.

Die Abbildungen 7a und 7b (oben) zeigen die Wirkung von Fenoterol-Aerosol in einer Dosierung von 0,3 mg an den unteren Teil des Atemtraktes verabreicht, auf die durch A.E.-Aerosol von verschiedenen Teilen des Atemtraktes her auslösbare Atemwegsobstruktion.

0,3 mg Fenoterol an den unteren Teil des Atemtraktes gegeben, d.h. abwärts vom oberen Drittel der Trachea an die Schleimhaut deponiert, ist im Stande, die vom oberen Teil des Atemtraktes her auslösbare Atemwegsobstruktion sofort nach Applikation statistisch signifikant, wenn auch nicht vollständig, zu reduzieren ($p < 0,005$). 100 min nach dieser Fenoterol-Verabreichung (Abb. 7b) war die Reaktion vom oberen Teil der Atemwege zwar noch geringer als der Ausgangswert, aber nicht mehr statistisch unterschiedlich zum Ausgangswert abzusichern.

Die vom unteren Teil des Atemtraktes her auslösbare Atemwegsobstruktion war mit 0,3 mg im unteren Teil 10 min nach Fenoterol-Applikation statistisch signifikant ($p < 0,001$) zu reduzieren. 100 min nach Fenoterol war die Reaktion nur noch wenig geringer als der Ausgangswert und auch statistisch nicht mehr zu sichern.

Die Abbildungen 7c und 7d (unten) zeigen die Wirkung von Fenoterol-Aerosol in einer Dosierung von 0,6 mg, an den unteren Teil des Atemtraktes verabreicht, auf die durch A.E.-Aerosol von den verschiedenen Teilen des Atemtraktes her auslösbare Atemwegsobstruktion.

0,6 mg Fenoterol-Aerosol an den unteren Teil des Atemtraktes deponiert, zeigt für die vom oberen Teil des Atemtraktes her auslösbare Atemwegsobstruktion für 10 min eine vollständige Verhinderung und für 100 min eine erhebliche Reduktion. Beide Werte sind entsprechend statistisch zu sichern ($p < 0,001$) und ($p < 0,01$).

Die vom unteren Abschnitt des Atemtraktes her auslösbare A.E.-Reaktion zeigt sowohl für 10 min als auch für 100 min nach Fenoterol eine statistisch gesicherte Reduktion ($p < 0,001$), die aber nie vollständig ist.

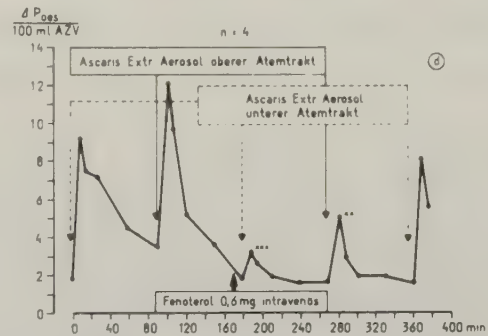
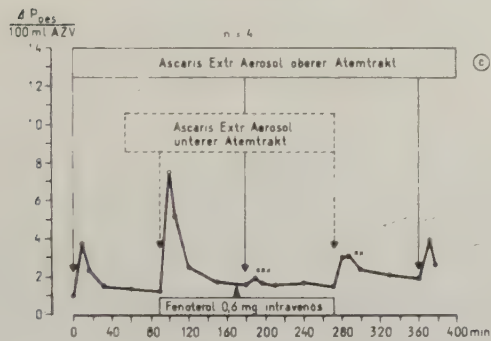
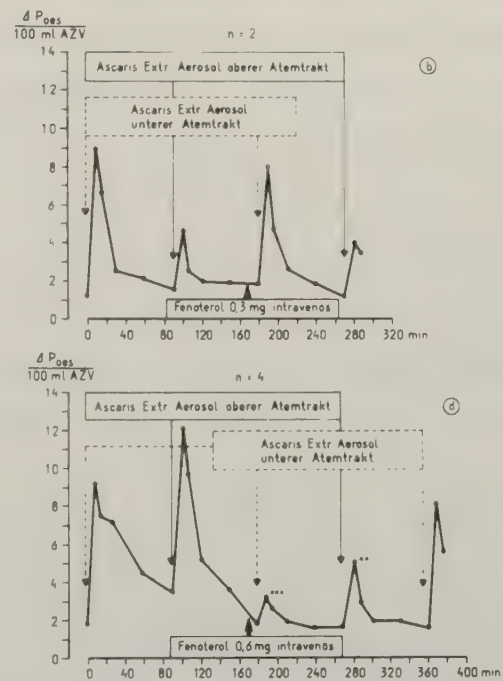
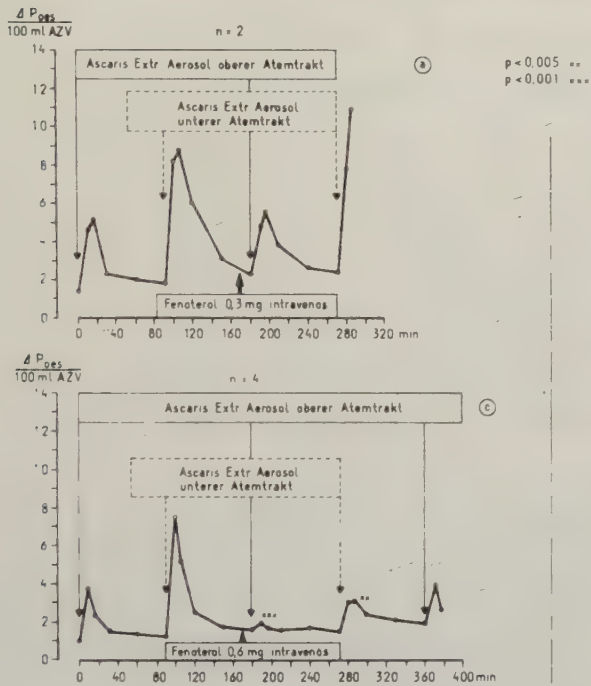
b) Wirkung von intravenöser Verabreichung von Fenoterol auf die antigeninduzierte Bronchokonstriktion

Der Einfluß von intravenöser Fenoterol-Verabreichung ist in Abbildung 8 dargestellt.

FENOTEROL INTRAVENÖS (0,3 mg und 0,6 mg)

Ascaris Extr Aerosol, beginnend mit oberem Atemtrakt

Ascaris Extr Aerosol, beginnend mit unterem Atemtrakt



M 587 / 78 a

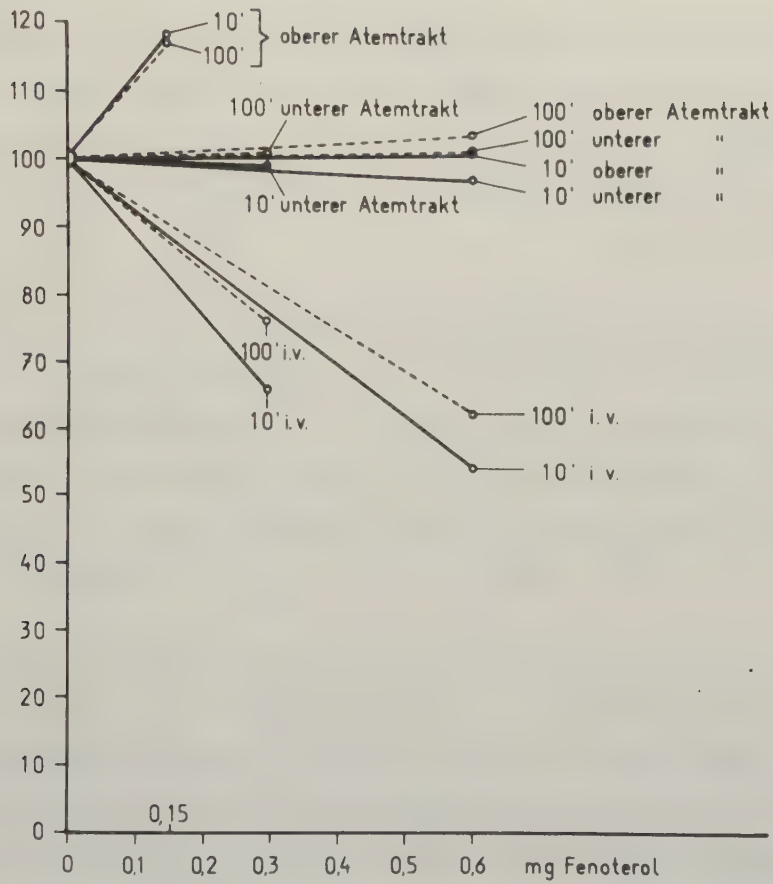
Abb. 8: Mittelwerte von $\Delta P_{oes}/100 \text{ ml AZV}$ während der Versuchsserie nach intravenöser Verabreichung von Fenoterol.

Bei den Abbildungen 8a und 8c (links) wurde mit der A.E.-Belegung im oberen Teil des Atemtraktes, bei den Abbildungen 8b und 8d (rechts) mit der Belegung im unteren Teil des Atemtraktes begonnen.

0,3 mg intravenös gegeben, zeigten weder nach 10 noch nach 100 min im oberen oder unteren Bereich des Atemtraktes irgendeine Schutzwirkung A.E. gegenüber, 0,6 mg Fenoterol intravenös reduzierten die A.E.-Reaktion im oberen Atemtrakt 10 min nach der Gabe sehr deutlich und signifikant, nach 100 min weniger stark, aber noch signifikant, nach 190 min nicht mehr signifikant. Im unteren Atemtrakt sind die A.E.-Reaktionen 10 und 100 min nach der Fenoterol-Gabe deutlich und signifikant reduziert, nach 190 min läßt sich kein Effekt mehr sichern.

Das Verhalten der Blutdruckwerte widerspricht einer resorptiv-systemischen Wirkung bei Fenoterol-Gabe an die oberen bzw. unteren Atemwege. Nur bei intravenöser Verabreichung kommt es zu entsprechenden Blutdruckreaktionen, welche eine systemische Wirkung erkennen lassen. Nach Fenoterol-Inhalation zeigen sich keine Blutdruckschwankungen (Abb. 9).

Blutdruck in Art. fem.
in % des Ausgangswertes
unter Fenoterol



M 588 / 79

Abb. 9: Verhalten der Blutdruckwerte während 3 verschiedener Verabreichungsarten von Fenoterol.

D Diskussion

1. Nervus vagus und Bronchokonstriktion

Zahlreiche Untersuchungen weisen auf einen wesentlichen Anteil vagal-reflektorischer Mechanismen an der Bronchialobstruktion hin (ULMER et al., 1971; ZIMMERMANN et al., 1976a, 1976d, 1979e; ZIMMERMANN und ULMER, 1977b; GOLD et al., 1972b).

Subepithelial und epithelial gelegene sensorische Rezeptoren (irritant receptors), vor allem von Larynx, Trachea und größeren Bronchien, werden durch vielerlei Reize erregt (physikalische Reize, wie Kaltluft, Rauch sowie chemische, wie SO_2 , Histamin, Acetylcholin und Prostaglandin) (SIMONSSON et al., 1967; STAUB, 1975).

Der afferente und efferente Reflexbogen verläuft über den Nervus vagus. Die Umschaltung von präganglionären und postganglionären Fasern erfolgt in den zahlreichen Ganglien des Bronchialbaumes. Die postganglionären Fasern führen zu den Effektorzellen, wo Acetylcholin als Neurotransmitter über die Rezeptoren vom Muscarin-Typ zur Auslösung der Reizantwortung führt (MILLS und WIDDICOMBE, 1970).

Zahlreiche Befunde weisen darauf hin, daß auch die antigen-induzierte Bronchialobstruktion über den vagalen Reflexmechanismus abläuft (GOLD et al., 1972b; KESSLER et al., 1973b; MILLS und WIDDICOMBE, 1970; ZIMMERMANN et al., 1976a).

Der antigeninduzierte Bronchospasmus wurde in diesen Versuchen durch Vagusblockade verhindert. Vagale Reflexe scheinen vor allem die größeren und mittleren Atemwege zu beeinflussen. Die Peripherie hingegen unterliegt überwiegend dem direkten Einfluß der Mediatorsubstanzen und ist durch Vagusblockade nicht zu beeinflussen (KESSLER und GOLD, 1973; DRAZEN und AUSTEN, 1975a, 1975b; ULMER, 1975; FUCHS, 1966; LANSER et al., 1974; ISLAM et al., 1973b; ULMER und ISLAM, 1974).

Aufgrund zahlreicher Untersuchungen läßt sich ein erheblicher Anteil der oberen Atemwege (bzw. Trachea, Larynx, Rachenbereich) bei der antigeninduzierten Bronchialobstruktion nachweisen (ZIMMERMANN et al., 1976c, 1979b, 1979c, 1979d; MISEROCCHI et al., 1973; MISEROCCHI und Sant'AMBROGIO, 1974; HUNG et al., 1973; JEFFERY und REID, 1973).

Die bronchokonstriktorische Reaktion ist wesentlich größer, wenn die oberen Atemwege ebenfalls mit dem Aerosol belegt werden (ZIMMERMANN et al., 1976c, 1979b, 1979c, 1979d, ZIMMERMANN et al., 1979a; MISEROCCHI et al., 1973; MISEROCCHI und SANT'AMBROGIO, 1974; HUNG et al., 1973; JEFFERY und REID, 1973). Der Reiz eines ganz beschränkten Bereiches im oberen Drittel der Trachea reicht aus, um eine solche reflektorisch bedingte Bronchokonstriktion auszulösen (ZIMMERMANN et al., 1979d).

MISEROCCHI et al. (1973), MISEROCCHI und SANT'AMBROGIO (1974), HUNG et al. (1973) sowie JEFFERY und REID (1973) konnten sensorische Rezeptoren (Typ: irritant-receptors) sowie auch Stretch-Rezeptoren im Trachealbereich und in den Hauptbronchien histologisch nachweisen. Ein physiologischer oder pathophysiologischer Prozeß, welcher nur eine Gruppe von Rezeptoren reizt, ist sehr unwahrscheinlich.

Alle auf Rezeptoren wirkenden Mechanismen (Lungenblähung, Pneumothorax, Mikro-Embolie, Aerosol-Inhalation, verschiedene Noxen) haben gezeigt, daß gleichzeitig mehr als eine Rezeptorengruppe stimuliert wird (WIDDICOMBE, 1976; MORR, 1977).

In den hier beschriebenen Experimenten konnte der Anteil der oberen Atemwege für die antigeninduzierte Bronchokonstriktion bewiesen werden. Die Exposition mit Allergen-Aerosol der oberen Atemwege zeigt eine etwa gleich große bronchokonstriktorische Antwort des Bronchialbaumes wie die Beaufschlagung der unteren Atemwege. Diese Ergebnisse stützen die Vorstellung, daß die durch Allergene auslösbare Bronchokonstriktion vorwiegend reflektorisch durch Reizung sensorischer Rezeptoren, die sich im oberen Bereich der Atemwege (d.h. Trachea und Rachenbereich) befinden, ausgelöst wird.

2. Wirkung von Fenoterol (Aerosol und intravenöse Verabreichung) auf die antigeninduzierte Bronchokonstriktion

Zahlreiche Untersuchungen wurden über dieses β_2 -Rezeptoren stimulierende Medikament durchgeführt (ROMINGER und POLLMANN, 1972; STEEN et al., 1977; VAUTIN und WOOLCOCK, 1977; TUCCI et al., 1976; SCHULTZE-WERNINGHAUS et al., 1977; CHERVINSKY, 1977; O'DONNELL, 1972; SCHULTZE-WERNINGHAUS et al., 1976; WANSTALL und O'DONNELL, 1972; ZIMMERMANN et al., 1978). Diese Autoren bezeichnen das Medikament als einen langwirkenden relativ selektiv sympathikomimetischen Bronchodilatator. Der Vorteil bei der Verabreichung des Medikamentes in Aerosolform gegenüber der intravenösen Verabreichung ist die erheblich geringere notwendige Dosierung, um eine therapeutische Wirkung zu erreichen.

Ein lokaler Wirkungsmechanismus ist hier anzunehmen (BUCHELT und ROMINGER, 1972; LAROS et al., 1975, 1977).

Untersuchungen über die Deposition des Medikamentes bei Aerosolverabreichung zeigen eine Abscheidung von 52,5% der Originaldosis im Rachenbereich (LAROS et al., 1977). Experimente mit dem Glasmodell der menschlichen Atemwege zeigen eine relativ schnelle Deposition des Aerosols. Diese Abweichung von den theoretischen Erwartungen über den Depositionsort kann durch die Struktur der β -Sympathikomimetika, die schlecht vom Wasser aufgenommen werden, erklärt werden (LAROS et al., 1975; MORROW, 1966). Der schnelle Eintritt seiner klinischen Wirkung auf die Bronchialobstruktion (3 - 5 min) macht eine systemische Wirkung unwahrscheinlich. Die höchsten Plasmaspiegel werden, was auch bei anderen Sympathikomimetika der Fall ist, erst innerhalb von 2 - 3 h nach Aerosolverabreichung erreicht (LAROS et al., 1977; EVANS et al., 1973b; WALKER et al., 1972, 1973). Die direkte Verabreichung des Medikamentes als Flüssigkeit, im peripheren Bronchialbereich instilliert, zeigt widersprüchliche Ergebnisse in der Literatur. So wird von einigen Autoren behauptet, daß bei dieser Art von Verabreichung eine beschleunigte Resorption folgt (BLACKWELL et al., 1974; ENNA und SCHANKER, 1972; EVANS et al., 1973a). Andere Autoren haben keinen Unterschied zu der Aerosolverabreichung feststellen können (LAROS et al., 1977).

Unsere Resultate stimmen mit den in der Literatur niedergelegten Daten, hinsichtlich der Wirkungsweise von Fenoterol-Aerosol, teilweise überein. Die Verabreichung des Medikamentes in Aerosolform an die oberen Atemwege zeigte eine lokale lang anhaltende Wirkung auf die in diesem Bereich der Atemwege auslösbare Bronchokonstriktion.

Schon 0,15 mg Fenoterol an den oberen Teil des Atemtraktes, d.h. aufwärts vom oberen Drittel der Trachea an die Schleimhaut deponiert, waren in der Lage, die sonst von hier auslösbbare Atemwegsobstruktion über eine Zeitspanne von 280 min praktisch vollständig zu verhindern. Im Vergleich zum Ausgangswert war diese Wirkung für die Zeit 10, 100, 190 und 280 min nach Fenoterol mit $p \leq 0,001$ signifikant.

Die vom unteren Abschnitt des Atemtraktes her auslösbbare Bronchokonstriktion zeigte nur bei einer höheren Dosis (0,6mg) des Fenoterols an die oberen Atemwege gegeben, für 10 wie für 100 min, eine signifikant geringere Reaktion als der Ausgangsreaktion entspricht ($p \leq 0,001$). Im Gegensatz zu den vom oberen Atemtrakt auslösbbaren Reaktionen, wo bis 280 min eine vollständige Verhinderung der Obstruktion schon mit 0,15 mg nachzuweisen war, benötigt man eine 4fach höhere Dosierung (= 0,6 mg), um die von den unteren Atemwegen her auslösbbaren Reaktionen signifikant zu reduzieren. Diese Reaktion lag aber, sowohl für die Zeiten 10 min als auch 100 min nach Fenoterol-Gabe an die oberen Atemwege, nur bei 60%. Fenoterol-Gabe an die unteren Atemwege erreichte erst ab 0,3 mg eine prophylaktische Wirkung. Bei Antigen-Reizung der unteren Atemwege konnte diese Wirkung nur für die Zeit 10 min nach Aerosolgabe statistisch gesichert werden. Mit 0,6 mg Fenoterol lassen sich die von den unteren Atemwegen auslösbbaren Bronchokonstriktionen für die Zeiten 10 und 100 min statistisch sicher herabsetzen.

Im Vergleich mit den Effekten nach intravenöser Verabreichung von Fenoterol scheidet eine resorptiv-systemische Wirkung bei Verabreichung an die oberen bzw. unteren Atemwege weitgehend aus. Der Schutzeffekt gegen die Bronchokonstriktion tritt bei der Gabe an die unteren Atemwege schon

bei geringer Dosierung ein. Bei der Gabe des Fenoterols an die oberen Atemwege zeigen in diesem Bereich Dosen eine sehr lang anhaltende Schutzwirkung, die intravenös gegeben ohne erkennbaren Effekt bleiben.

Auch widerspricht das Verhalten der Blutdruckwerte einer resorptiv-systemischen Wirkung bei Fenoterolgabe an die oberen bzw. unteren Atemwege. Nur bei intravenöser Verabreichung kommt es zu entsprechenden Blutdruckreaktionen, welche eine systemische Wirkung erkennen lassen. Nach Fenoterol-Inhalation zeigen sich keine Blutdruckschwankungen.

Es ist zu diskutieren, ob nicht auch bei Belegung der Rezeptorenfelder im oberen Atemtrakt mit Fenoterol ein Effekt im ganzen Respirationstrakt, also auch bei Antigenreizung der unteren Atemwege, möglich ist. Unsere Ergebnisse sprechen dafür. Die Deutung eines derartigen Effektes würde die Annahme erfordern, daß die Aktivität des sensorischen Rezeptors im oberen Teil des Atemtraktes immer für die Reizbeantwortung auch von Reizen im unteren Teil des Atemtraktes bedeutsam ist. Das Ausschalten eines Großteils des sensorischen Rezeptors, setzt die Reaktionsbereitschaft der Bronchialmuskulatur herab, gleich, ob die Bronchialmuskulatur direkt oder von anderen sensorischen Arealen über die Reflexbahnen konstriktorisch gereizt wird.

Die Belegung der oberen Atemwege mit sehr geringer Fenoterolmenge erzeugt in diesem Bereich eine lang anhaltende (über 280 min nachgewiesene) Schutzwirkung, welche mit keiner anderen Verabreichungsart zu erreichen ist. Nur eine 4fache Dosis erreicht, an die unteren Atemwege verabreicht, einen vergleichbaren Effekt, jedoch nur für die 10 min-Messung.

Die Meßergebnisse nach intravenöser Verabreichung von Fenoterol verhalten sich, mit Ausnahme des Blutdruckverhaltens, ähnlich, wie für die Verabreichung von Fenoterol an die unteren Atemwege beschrieben.

Fenoterol wirkt also im oberen Bereich der Atemwege im sensorischen Bereich der Reflexbronchokonstriktion. Dieser Effekt hält länger an und es genügen deutlich geringere Dosen als bei intravenöser Verabreichung oder bei Gabe an die peripheren Atemwege. Ob die Wirkung im peripheren Bereich einer direkten Wirkung an der Bronchialmuskulatur entspricht, oder ob sie hier mit anderer Dynamik am sensorischen Rezeptor wirksam wird, kann hier nicht entschieden werden.

Bei der Wirkung am sensorischen Bereich der Reflexbronchokonstriktion kommen, neben direkten Wirkungen am Rezeptor, 2 Mechanismen in Frage:

1. die Barriere Funktion der Schleimhaut. Die Diffusionsmöglichkeit für die Reizsubstanz könnte beeinflußt werden. Dadurch kann der sensorische Rezeptor nicht stimuliert werden.

2. könnte eine direkte Wirkung von Fenoterol an der Mastzelle und Verhinderung der Freisetzung von Überträgerstoffen, worauf auch einige Literaturstellen hinweisen, angenommen werden. Welcher Mechanismus zutrifft, kann ebenfalls aus unseren Versuchen nicht abgeleitet werden. Bestimmungen der lokal freigesetzten Mediatoren sollten diese Frage klären lassen. Entsprechende Untersuchungen haben wir geplant.

Die während der Ascaris-Extrakt-Inhalation beobachteten Veränderungen der arteriellen Blutgase sind prinzipiell von den oberen und unteren Atemwegen her gleichartig. Sie entsprechen atemwegsobstruktionsbedingten Verteilungsstörungen.

E Zusammenfassung

Der Wirkungsmechanismus von Fenoterol (Berotec^(R)), als typischer Vertreter eines β_2 -sympathikomimetischen Bronchodilatators, wurde in tierexperimentellen Untersuchungen geprüft.

Die Studie wurde an 60 Boxer-Hunden, die gegen das Antigen "Ascaris suum Extrakt" überempfindlich waren, durchgeführt. Die Ascaris suum Extrakt-Inhalation löste jeweils eine Bronchokonstriktion aus. Eine besondere Versuchsanordnung erlaubte, die oberen und unteren Atemwege getrennt mit dem Ascaris suum Extrakt wie mit dem β_2 -sympathikomimetischen Bronchodilatator Fenoterol zu belegen.

Bei der antigeninduzierten Bronchokonstriktion konnte bewiesen werden, daß schon die oberen Atemwege Ausgangspunkt des Reflexbogens sind. Die getrennte Aerosolbelegung der oberen Atemwege mit dem Antigen reichte aus, um eine reflektorisch bedingte Bronchokonstriktion auszulösen. Eine direkte lang anhaltende Wirkung von Fenoterol im Bereich des sensorischen Teils des Reflexbogens ist auf die von diesem Bereich auslösbare Bronchokonstriktion anzunehmen. Ein direkter Einfluß des Medikamentes auf den Grundtonus der Atemmuskulatur kann bei der Gabe an den unteren Bereich der Atemwege nicht ausgeschlossen werden.

Bei intravenöser Gabe sind für eine prophylaktische Wirkung gegen die durch Antigen induzierte Bronchokonstriktion wesentlich höhere Fenoterol-Dosen erforderlich, deren Wirkdauer aber dennoch wesentlich kürzer ist. Der durch Belegung des oberen Teils des Atemtraktes erzielte Effekt ist viel stärker und länger anhaltend als derjenige, der

von den unteren Abschnitten oder bei intravenöser Gabe zu erzielen ist. Ein direkter starker Effekt des bronchodilatatorischen β_2 -Rezeptorenstimulators am sensorischen Teil des Reflexweges der Bronchokonstriktion, ist anzunehmen.

Nach Belegung mit Fenoterol der oberen Atemwege wird auch die im unteren Atemtrakt auslösbare Bronchokonstriktion schwächer. Auch dieser Effekt ist nicht resorptiv-systemisch bedingt.

Literatur

=====

- Aas, K., S.G.O.
Johansson
The radioallergosorbent test in the
in vitro diagnosis of multiple reagenic
allergy
J. Allergy Clin. Immunol. 48, 134-142
(1971)
- Beale, J.P., N.C.
Stephenson
X-ray analysis of Th 1165a and
salbutamol
J. Pharm.Pharmacol. 24, 277-280 (1972)
- Berg, T., H. Bennich,
S.G.O. Johansson
In vitro diagnosis of atopic allergy.
I. A comparison between provocation
tests and the radioallergosorbent
test
Int. Arch. Allergy 40, 770-778 (1971)
- Blackwell, E.W., R.H.
Briant, M.E. Conolly,
D.S.Davies, C.T.
Dollery
Metabolism of isoprenaline after
aerosol and direct intrabronchial
administration in man and dog
Brit. J. Pharmacol. 50, 587-591
(1974)
- Booth, B.H., R. Pat-
terson, C.H. Talbot
Immediate-type hypersensitivity in
dogs: Cutaneous, anaphylactic, and
respiratory responses to Ascaris
J. Lab. Clin. Med. 76, 181-189
(1970)
- Buchelt, L., K.L.
Rominger
Pharmakokinetik und Metabolismus
von Th 1165a beim Menschen
Adv. clin. Pharmacol. suppl. 4,
pp 37-41
München, Urban & Schwarzenberg, 1972
- Chervinsky, P.
Clinical evaluation of fenoterol
aerosol in asthma
Ann. Allergy 39, 179-183 (1977)

- Drazen, J.A., K.F. Austen
Pulmonary response to antigen infusions in the sensitized guinea pigs
J. appl. Physiol. 39, 916 - 919 (1975a)
- Drazen, J.A., K.F. Austen
Atropine modification of the pulmonary effects of chemical mediators in the guinea pig
J. appl. Physiol. 38, 834-838 (1975b)
- Enna, S.J., L.S. Schanker
Absorption of saccharides and urea from the rat lung
Am. J. Physiol. 222, 409-414 (1972)
- Euler, von, C., F. Herrero, I. Wexler
Control mechanisms determining rate and depth of respiratory movements
Resp. Physiol. 10, 93-108 (1970)
- Evans, M.E., J.W. Paterson, G.M. Stanfield
A technique for studying drug absorption from the lung in man
Brit. J. Pharmacol. 49, 153 (1973a)
- Evans, M.E., S.R. Walter, R.T. Brittain, J.W. Paterson
The metabolism of salbutamol in man
Xenobiotica 3, 113-120 (1973b)
- Fillinz, M., J.G. Widdicombe
Receptors of the lungs and airways
In: Handbook of Sensory Physiology Vol. 3, pp. 81 - 112
edited by E. Neil
Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1972
- Fuchs, E.
Chirurgische Methoden des Asthma bronchiale
Schweiz. med. Wschr. 96, 957 - 960 (1966)
- Fügner, A.
Inhibition of antigen-induced histamine release by β -adrenergic stimulants in vivo
Int. Arch. Alergy appl. Immun. 54, 78 - 87 (1977)

- Gold, W.M., G.-F.
Keßler, D.Y.C. Yu
O. Frick
Pulmonary physiologic abnormalities in experimental asthma in dogs
J. appl. Physiol. 33, 496-501 (1972a)
- Gold, W.M., G.-F.
Keßler, D.Y.C. Yu
Role of vagus nerves in experimental asthma in dogs
J. appl. Physiol. 33, 719-725 (1972b)
- Herxheimer, H.
A guide to bronchial asthma
Acad. Press, London-New York-San Francisco, 1975
- Hung, K.S., M.S.
Hetweck, J.D. Hardy, C.G. Loosli
Ultrastructure of nerves and associated cells in bronchiolar epithelium of the mouse lung
J. Ultrastruct. Res. 43, 426-437 (1973)
- Islam, M.S., W.T. Ulmer
Der Wirkungsmechanismus von Serotonin (5-Hydroxytryptamin) und Histamin bei der Atemwegsobstruktion
Respiration 30, 360-377 (1973)
- Islam, M.S., K.G.
Lanser, W.T. Ulmer
Einfluß vagaler Reflexe auf Störungen des Belüftungs- und Durchblutungsverhältnisses der Lunge
In: Bericht d.Silikose-Forschungsinstituts d. Bergbau-Berufsgenossenschaft S. 41 - 46 (1973)
- Islam, M.S., I. Zimmermann, W.T. Ulmer
The Role of Unilateral Vagotomy on Reflex Bronchoconstriction
Pneumonologie 152, 281-289 (1975)
- Jeffrey, P., L.Reid
Intra-epithelial nerves in normal rat airways: a quantitative electron microscopic study
J. Anat. 114, 35-45 (1973)
- Keßler, G.-F.,
W.M. Gold
Experimentelles Asthma bronchiale bei Hunden: Funktionsanalytische und röntgenologische Untersuchungen
Verh.dtsch.Ges.Inn. Med. 79, 881- 882 (1973a)

- Keßler, G.-F.,
J.H.M. Austin,
P.D. Graf, F. Gamsu,
W.M. Gold
Airway constriction in experimental
asthma in dogs: tantalum broncho-
graphic studies
J. appl. Physiol. 35, No.5, 703-708
(1973b)
- DeKock, M.A., J.A.
Nadel, S. Zwi,
H.J. Colebatch
New method for perfusing bronchial
arteries: histamine bronchoconstric-
tion and apnea
J. appl. Physiol. 21, 185-194 (1966)
- Lanser, K., M.S.
Islam, W.T. Ulmer
Untersuchungen zur Kontrolle der
Ventilationsdurchblutungsregulation
der Lunge
Verh. dtsh.Ges.Inn.Med. 80, 894-895
(1974)
- Laros, C.D., J. Swie-
renga, R.J.G.R.A.
Vanderschueren
A model of the pathways of inhaled
medicaments to their receptor sites
Respiration 32, 284-293 (1975)
- Laros, C.D., P. Urk,
K.L. Rominger
Absorption, distribution and excretion
of the tritium-labelled beta₂ stimu-
lator fenoterol hydrobromide follow-
ing aerosol administration and instil-
lation into the bronchial tree
Respiration 34, 131-140 (1977)
- Leifer, K.N., H.J.
Wittig
The beta₂ sympathomimetic aerosols in
the treatment of asthma
Ann. Allergy. 35, 69-80 (1975)
- Lichtenstein, L.M.,
K. Ishizaka, P.S.
Norman, A.K. Sobotka
IgE antibody measurements in ragweed
hay fever. Relationship to clinical
severity and the results of immuno-
therapy
J. Clin. Invest. 52, 472-482 (1973)
- Mills, J.E., J.G.
Widdicombe
Role of vagus nerve in anaphylaxis
and histamine-induced bronchocon-
striction in guinea pigs
Brit. J. Pharmacol. 39, 724-731
(1970)

- Mills, J., H.
Sellick, J.G. Widdicombe
Activity of lung irritant receptors in pulmonary microembolism, anaphylaxis and drug-induced bronchoconstriction:
J. Physiol. 203, 337-357 (1969)
- Miserocchi, G., J. Mortala, G. Sant' Ambrogio
Localization of pulmonary stretch receptors in the airways of the dog
J. Physiol. (Lond.) 235, 775-782 (1973)
- Miserocchi, G., G. Sant' Ambrogio
Distribution of pulmonary stretch receptors in the intrapulmonary airways of the dog
Resp. Physiol. 21, 71-75 (1974)
- Morr, H.
In vitro Untersuchungen zur pharmakologischen Beeinflussbarkeit der antigeninduzierten Freisetzung von Histamin aus passiv sensibilisierter menschlicher Lunge
Habilitationsschrift, Univ. Hamburg, 1977
- Morrow, P.E.
Task group on lung dynamics. Deposition and retention models for internal dosimetry of the human respiratory tract
Hlth Physics 12, 13 (1966)
- Müller, L.R.
Beiträge zur Anatomie, Histologie und Physiologie des Nervus vagus, zugleich ein Beitrag zur Neurologie des Herzens, der Bronchien und des Magens
Dtsch. Arch. klin. Med. München 101, 421-481 (1911)
- Nadel, J.A.
Structure-function relationships in the airways: bronchoconstriction mediated via vagus nerves or bronchial arteries; peripheral lung constriction mediated via pulmonary arteries
Med. thorac. 22, 231 - 242 (1965)
- Nadel, J.A., J.G. Widdicombe
Reflex effects of upper airway irritation on total lung resistance and blood pressure
J. appl. Physiol. 17, 861-865 (1962)

- O'Donnell, S.R. An examination of some beta-adrenoreceptor stimulants for selectivity using the isolated trachea and atria of the guinea pig
Europ. J.Pharmacol.19, 371-379 (1972)
- Paintal, A.S. The mechanism of excitation of type-J-receptors and the J-reflex
In: Breathing: Hering-Breuer-Centenary Symposium pp. 59-70
Ed.Porter, R., London,Churchill,1970
- Rackemann, F.M. Intrinsic asthma
J. Allergy 11, 147-162 (1940)
- Rominger, K.L.,
W. Pollmann Vergleichende Pharmakokinetik von Fenoterol-Hydrobromid bei Ratte, Hund und Mensch
Arzneim.-Forsch.22, 1190-1196 (1972)
- Schultze-Werninghaus, G., E. Gonsior, J. Meier-Sydow Broncholytic and protective effects of antiallergic drugs in allergen inhalation tests
Pneumonologie 147, Suppl. 161-169 (1976)
- Schultze-Werninghaus, G., M. Ruediger, E. Gonsior Anticholinergika in der Therapie obstruktiver Atemwegserkrankungen Atemwegs- und Lungenkrankheiten 3, 5-12 (1977)
- Simonsson, B.G., F.M. Jacobs, J.A. Nadel Role of Autonomic Nervous System and the Cough Reflex in the Increased Responsiveness of Airways in Patients with Obstructive Airway Disease
J. Clin.Invest. Vol. 46, No. 11 1812-1818 (1967)
- Sörenby, L. The β -adrenoreceptors of the lung mediating inhibition of antigen-induced histamine release
Eur.J. Pharmacol. 30, 140-147 (1975)

- Stanworth, D.R. Immediate hypersensitivity in experimental animals
Frontiers of Biology Vol. 28, 252-274
North-Holland, Publ. Comp.
Amsterdam-London, 1973
- Staub, N.C. Some aspects of airway structure and function
Postgrad.med.J. 51, Suppl. 7, 13 (1975)
- Steen, S.N., J. Kuo, R. Smith, D. Freeman, G.N. Beall Clinical efficacy of nebulized fenoterol in bronchospastic disease
IRCS Med. Sci. 5, 491-493 (1977)
- Tucci, M., F. Iodice, M. Cazzola, A. Russo L'azione di un nuovo beta₂-stimulante, la diidrossifenilorciprenalina (Th 1165a), sulla funzione respiratoria
Rif.med. 90, 633-644 (1976)
- Ulmer, W.T. Pathophysiologische Grundlagen obstruktiver Atemwegserkrankungen
Dtsch.med.Wschr. 100, 1575-1580 (1975)
- Ulmer, W.T., M.S. Islam, I. Bakran, jr. Untersuchungen zur Ursache der Atemwegsobstruktion und des überempfindlichen Bronchialsystems
Dtsch.med.Wschr. 96, 1759-1763 (1971)
- Ulmer, W.T., M.S. Islam Die Acetylcholinempfindlichkeit des Bronchialbaumes
Respiration 31, 137-145 (1974)
- Vastag, E., K. Vass, I. Nagy Bronchoconstriction reflex in bronchial asthma
Pneumologie Suppl. 259-265 (1976)

- Vautin, L.J., A.J.
Woolcock
Protective effect of the aerosol beta-adrenergic drug (Berotec) on bronchial response to methacholine in asthma
Australien Society for Medical Research Meeting, December 1977
- Wanstall, J.C., S.R.
O'Donnell
Selectivity of amines for beta-adrenoreceptors
Austr. Soc.Clin.Exp.Pharmacol. 6th Ann.Meeting, Sydney Hosp. Nov. 30th and Dec. 1st, 1972
- Weiszer, I., R.
Patterson, J.J.
Pruzansky
Ascaris hypersensitivity in the rhesus monkey. I. A model for the study of immediate type hypersensitivity in the primate
J. Allergy 91, 14 (1968)
- Walker, S.R., M.E.
Evans, A.J. Richards,
J.W. Paterson
The fate of (¹⁴C)-disodium cromoglycate in man
Pharm.Pharmac. 24, 525-531 (1972)
- Walker, S.R., M.E.
Evans, A.J. Richards,
J.W. Paterson
The clinical pharmacology of oral and inhaled salbutamol
Clin.Pharmac.Ther. 13, 861-867 (1973)
- Widdicombe, J.G.
Respiratory reflexes in man and other mammalian species
Clin.Sci. 21, 163-170 (1961)
- Widdicombe, J.G.
Respiratory reflexes
In: Handbook of Physiology, Section 3: Respiration Vol.I, pp.585-630
Washington, D.C.American Physiological Society, 1964
- Widdicombe, J.G.
Introductory talk
Respiratory centers and afferent systems
B.Duron Editor, Insam, 4-6 March, Vol. 59, p. 233-240 (1976)

Widdicombe, J.G., D.C. Kent, J.A. Nadel	Mechanism of bronchoconstriction during inhalation of dust J. appl. Physiol. <u>17</u> , 613-616 (1962)
Zimmermann, I., M.S. Islam, K.Lanser, W.T. Ulmer	Antigen-induced airway obstruction and the influence of vagus blockade Respiration <u>33</u> , 95-103 (1976a)
Zimmermann, I., M.S. Islam, W.T. Ulmer	Effect of Unilateral Vagus Blockade on Antigen-Induced Airway Obstruction Respiration <u>33</u> , 359-365 (1976b)
Zimmermann, I., J. Kowalski, P. Cursch- mann, W.T. Ulmer	Reaction Following Allergen Inhalation via Mouth and via Tracheal Tube on Dogs Lung <u>154</u> , 41-49 (1976c)
Zimmermann, I. M.S. Islam, W.T. Ulmer	Effect of Ascaris Extract Applied In- travenously, on Segment Bronchus and the Influence of Ipsilateral Vagus Blockade Respiration <u>33</u> , 270-280 (1976d)
Zimmermann, I., W.T. Ulmer	Antigeninduzierte Atemwegsobstruktion und Empfindlichkeitssteigerung der Bronchomotorik Respiration <u>34</u> , 141-151 (1977a)
Zimmermann, I., W.T. Ulmer	Effect of Unilateral Vagus Blockade on Allergen-Induced Airway Obstruction Respiration <u>34</u> , 69-78 (1977b)
Zimmermann, I., P. Curschmann, W.T. Ulmer	The Effect of Sympathicomimetics and Anticholinergics on Antigen-Induced Airway Obstruction Arzneim.-Forsch <u>28</u> , 2256-2260 (1978)
Zimmermann, I., W.T. Ulmer, W. Weller	The Role of Upper Airways and of Sen- soric Receptors on Reflex Broncho- constriction Resp.Exp.Med.(Berl.) <u>174</u> , 253-265 (1979a)

Zimmermann, I., W.
Walkenhorst, W.T.
Ulmer

The site of action of bronchodilating
drugs (β_2 -stimulators) on antigen-in-
duced bronchoconstriction
Respiration 38, 65-73 (1979b)

Zimmermann, I., W.
Walkenhorst, W.T.
Ulmer

The site of action of sympathicomimetic drugs in antigen- and acetylcholin-induced airway obstruction
Respiration 37, No.3, 148-156 (1979c)

Zimmermann, I., W.
Walkenhorst, W.T.
Ulmer

The role of upper airways on antigen-induced bronchoconstriction
Respiration 37, 125- (1979d)

Zimmermann, I., P.
Curschmann, J. Kowalski,
W.T. Ulmer

Therapeutical influence of vagus blockade on antigen-induced airway obstruction
Respiration 37, 1 (1979e)

Zimmermann, I., A.A.
Bugalho de Almeida,
W.T. Ulmer

The site of action of a β_2 -receptor stimulating drug (Fenoterol) on antigen-induced bronchoconstriction
LUNG, 1980 (im Druck)

L E B E N S L A U F

Name:	Z i m m e r m a n n
Vorname:	Irene
Geburtsdatum:	20. 6. 1939
Geburtsort:	Valparaiso/Chile
Staatsangehörigkeit:	chilenisch/österreichisch
Familienstand:	verh. seit 1961; keine Kinder
Beruf des Ehemannes:	Rechtsanwalt
Eltern	Vater: Kaufmann, verstorben
	Mutter: Hausfrau
Schulabschluß:	Abitur (1956)
Studium:	Medizin
	- Staatsexamen 1965 -
1965 - 1968	Assistenzärztin in der Pulmonologie, Mitarbeit an einem epidemiologischen Programm Talcahuano/Chile
1968 - 1970	Assistenzärztin in der Pulmonologie, Universität de Chile, Santiago/Chile
1970	Anerkennung zum Facharzt für Lungen- krankheiten
1970 - 1971	Fachärztin für Lungenkrankheiten Higueras, Universitätsklinik Conception/Chile

1971 - 1972

Wissenschaftliche Assistentin
Max-Planck-Institut
experimentelle Medizin, Göttingen
Abteilung Physiologie
- Stipendium des Deutschen
Akademischen Austauschdienstes

Okt. 1972 - Mai 1973

Wissenschaftliche Assistentin
Universität Chile, Santiago/Chile
experimentelle Physiologie

1.6.1973 - 30.5.1974

Wissenschaftliche Assistentin
Max-Planck-Institut
experimentelle Physiologie, Göttingen

1. 6. 1974

Medizinische Universitätsklinik
und Poliklinik der Berufsgenossen-
schaftlichen Krankenanstalten
"Bergmannsheil Bochum"
Assistenzärztin und
wissenschaftliche Assistentin:
tierexperimentelle Medizin

Herrn Professor Dr. Ulmer bin ich mit besonders herzlichem Dank verbunden für die Anregung zu dieser Arbeit und die jederzeit großzügige und freundliche Unterstützung sowie gegebene Hilfe bei auftauchenden Problemen.

